

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/15, 31/155, 31/42</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/01168</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Januar 1995 (12.01.95)</p>		
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:45%; vertical-align: top;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00756</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Juni 1994 (28.06.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 21 444.4 28. Juni 1993 (28.06.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: CLEMENT, Bernd [DE/DE]; Johann-Fleck-Strasse 27, D-24106 Kiel (DE).</p> <p>(74) Anwalt: PFENNING-MEINIG-BUTENSCHÖN- BERGMANN-NÖTH-REITZLE-KRAUS; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).</p> </td> <td style="width:55%; vertical-align: top;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, OG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00756</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Juni 1994 (28.06.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 21 444.4 28. Juni 1993 (28.06.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: CLEMENT, Bernd [DE/DE]; Johann-Fleck-Strasse 27, D-24106 Kiel (DE).</p> <p>(74) Anwalt: PFENNING-MEINIG-BUTENSCHÖN- BERGMANN-NÖTH-REITZLE-KRAUS; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, OG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00756</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Juni 1994 (28.06.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 21 444.4 28. Juni 1993 (28.06.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: CLEMENT, Bernd [DE/DE]; Johann-Fleck-Strasse 27, D-24106 Kiel (DE).</p> <p>(74) Anwalt: PFENNING-MEINIG-BUTENSCHÖN- BERGMANN-NÖTH-REITZLE-KRAUS; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, OG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>			
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS WITH AN ACTIVE PRINCIPLE CONTAINING MODIFIED AMIDIN GROUPS</p> <p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN MIT EINEM WIRKSTOFF, DER MODIFIZIERTE AMIDINGRUPPEN ENTHÄLT</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <div style="display: inline-block; text-align: center; margin: 0 20px;"> $\begin{array}{c} \text{N}-\text{CH} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>(a)</p> </div> <div style="display: inline-block; text-align: center; margin: 0 20px;"> $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ \\ \text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>(b)</p> </div> <div style="display: inline-block; text-align: center; margin: 0 20px;"> $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \quad \text{C}-\text{R}_7 \end{array}$ <p>(c)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A novel pharmaceutical preparation contains an active principle with at least one pharmaceutically active amidin group which may be orally absorbed. The amidin group is a compound selected from the group (a), (b) and (c), in which R₇ stands for hydrogen, an alkyl residue and/or an aryl residue.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft eine neuartige pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen Wirkstoff der mindestens eine wirksame Amidin-Gruppe aufweist, die eine pharmazeutisch wirksame Amidin-Gruppe enthält, welche oral angewendet werden kann. Dabei liegt die Amidin-Gruppe in Form einer Verbindung vor, die ausgewählt ist aus der Gruppe (a), (b), (c), worin R₇ Wasserstoff, ein Alkylrest und/oder ein Arylrest ist.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

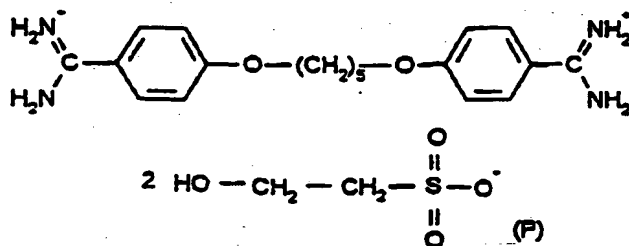
5

PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN MIT EINEM WIRKSTOFF,
DER MODIFIZIERTE AMIDINGRUPPEN ENTHÄLT

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neuartige
pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen Wirk-
stoff der mindestens eine wirksame Amidin-Gruppe auf-
weist und deren Verwendung.

Um Pneumocystis carinii Pneumonie, an der nahezu 70%
aller Aids-Patienten ohne prophylaktische Maßnahmen
während ihres Krankheitsverlaufes erkranken, zu the-
rapieren, ist es bekannt, wäßrige Lösungen von Penta-
midin-Diisethionat mit Hilfe von speziellen Verneb-
lern in Aerosolform anzuwenden. Hierbei besitzt die-
ses bekannte Pentamidin-Diisethionat eine Struktur,
wie sie nachfolgend durch die Formel P wiedergegeben
ist.

25



10 Das bekannte Pentamidin-Isethionat weist jedoch den
Nachteil auf, daß es bei oraler Anwendung schlecht
resorbiert wird und somit bei dieser Applikationsart
keine pharmakologische Wirkung im Körper ausüben
kann. Aus diesem Grund wurde das Präparat intramuskulär
15 lär oder intravenös an die Patienten verabreicht. Die
dazu vorhandenen galenischen Formulierungen weisen
jedoch gravierende Nebenwirkungen auf, die auf die
Applikationsform zurückzuführen sind.

20 Bei intravenöser Applikation können ein starker Blut-
druckabfall (Hypotonie) verbunden mit Übelkeit und
Erbrechen bis hin zur Ohnmacht auftreten. Die intra-
muskuläre Applikation bietet auch keine besonderen
Vorteile, da häufig starke Schmerzen an der Einstich-
25 stelle bis hin zu Gewebsnekrosen, die einer langwie-
rigen Folgebehandlung bedürfen, beobachtet werden.

Bei der zuvor beschriebenen Vernebelung des Pentami-
din-Diisethionat treten diese Nebenwirkungen nicht
30 auf. Allerdings sind durch Vernebelung nur leichte
bis mittelschwere Fälle von Pneumocystis carinii
Pneumonie zu behandeln, da eine schwere Erkrankung
eine Inhalation des Aerosols unmöglich macht oder
zumindestens erheblich erschwert. Des weiteren setzt
35 diese Anwendungsform ein hohes Maß an Kooperation des

Patienten voraus, weil der Patient die richtige Inhalationstechnik lernen muß, um eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung zu erzielen, die letztendlich auch entscheidend für den Therapieerfolg ist.

5

Der geringen systemischen Belastung bei der Aerosoltherapie und der damit verbundenen geringeren Toxizität dieser Applikationsform stehen aber einige gravierende Nachteile gegenüber. So erfordert jede Anwendung einen ambulanten Krankenhausaufenthalt, bei der möglichst ein Arzt zugegen sein sollte, da bei der Aerosoltherapie häufig (bis zu 15% der Anwendungen) Bronchospasmen auftreten können, die ärztliche Gegenmaßnahmen erforderlich machen. Außerdem wird für die pulmonale Applikation ein spezieller Vernebler benötigt, der eine gleichförmige Teilchengröße von 0,5 bis 30 µm Durchmesser erzeugen kann.

20

Je nach Verneblertyp und je nach Art der Einstellung dieses Gerätes gelangen häufig nicht ausreichende Wirkstoffkonzentrationen an den vorgesehenen Wirkort.

25

Verlaufsformen mit extrapulmonärer Beteiligung können auf diese Art und Weise nicht therapiert werden. Damit verbunden ist die Rezidivrate von Pneumocystis carinii Pneumonie bei nicht regelmäßiger ordnungsgemäßer prophylaktischer Anwendung der Aerosoltherapie erhöht.

30

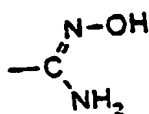
Wie vorstehend dargelegt, zeigen Pentamidin enthaltene pharmazeutische Zubereitungen bei oraler Anwendung nahezu keine pharmakologische Wirkung. Die Voraussetzung für einen therapeutischen Effekt eines Wirkstoffes, nach oraler Gabe, stellt nämlich dessen Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt dar. Der wichtigste Mechanismus

35

- eines solchen Membrandurchtritts ist dabei die passive Diffusion. Der Grad der Resorption auf dem Wege der passiven Diffusion ist nun dabei abhängig von der Lipopholie und damit eng in Zusammenhang stehend von der Acidität bzw. der Basizität des Wirkstoffes. Eine stark basische Verbindung wie das Pentamidin ($pK_a = 11,4$) liegt im Magen ($pH = 1$) und im Darm ($pH = 7,4$) nahezu vollständig ionisiert vor. Das Molekül ist während der gesamten Magen-Darm-Passage hydrophil.
- Eine orale Resorption, die an den Durchtritt einer lipophilen Membran gebunden ist, erfolgt daher nur in einem sehr geringen Maße. Die starke Basizität des Pentamidin ist dabei auf seine funktionellen Gruppen, nämlich die Amidine zurückzuführen. Dies ist offensichtlich der Hinderungsgrund, warum bisher nur bei der oralen Anwendung eine völlig unzureichende Resorption und damit eine einhergehende nur sehr geringe pharmakologische Wirkung erfolgt.
- Es ist zu vermuten, daß offensichtlich alle Wirkstoffe, die als funktionelle Gruppe ein Amidin aufweisen, eine ungenügende Resorption bei der oralen Anwendung zeigen.
- Ausgehend hiervon ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine pharmazeutische Zubereitung vorzuschlagen, die eine pharmazeutisch wirksame Amidin-Gruppe enthält, welche oral angewendet werden kann.
- Diese Aufgabe wird durch eine pharmazeutische Zubereitung mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst. Die Unteransprüche geben vorteilhafte Weiterbildungen an.

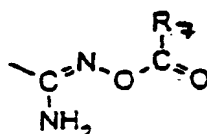
Erfindungsgemäß wird demnach vorgeschlagen, daß die pharmazeutische Zubereitung den pharmazeutischen Wirkstoff, der mindestens eine Amidin wirksame funktionelle Gruppe enthält in Form mindestens einer Verbindung der folgenden Formeln:

10



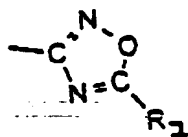
Amidoxim

15



Amidoximester

20



1,2,4 Oxadiazol

25

30

einzusetzen, wobei R₇ ein Alkylrest und/oder ein Arylrest ist. Amidoxime, Amidoximester und 1, 2, 4

Oxadiazole werden nun oral resorbiert und durch Esterasen und N-Reduktion wieder in die eigentlichen Wirkformen, die Amidine zurückverwandelt ("pro-drug"-Prinzip). Somit liegt für die orale Anwendung für
5 Amidine eine optimale Arzneiform vor, die für die verschiedensten Indikationen einsetzbar ist. Besondere Bedeutung erlangt die vorgeschlagene pharmazeutische Zubereitung dadurch, daß die funktionelle Gruppe Amidin wesentlicher Bestandteil von verschiedenen
10 wichtigen Wirkstoffen für verschiedene Anwendungsgebiete ist. Die Amidin-Gruppe ist u.a. Bestandteil der folgenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklasse: Pentamidin, Diminazen, Isometamidium und Thrombininhibitoren. Wirkstoffe, die eine wirksame Amidin-Gruppe enthalten, können u.a. für die folgenden Anwendungen
15 eingesetzt werden:

- Prophylaxe und Therapie der viszeralen Leishmaniose und der kutanen Leishmaniose
- 20 - Prophylaxe und Therapie der Trypanosomiasis (afrikanische Schlafkrankheit,
- Prophylaxe und Therapie der durch Pneumocystis carinii verursachten Pneumonie (PCP).
- Hemmung von Proteasen, Thrombininhibitoren, Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten, Plättchen-Aggregationshemmer
25
- Hemmung des Wachstums von malignen Tumoren (Krebschemotherapie)
- Blutdrucksenkung
- 30 - N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor-Antagonisten und damit Neuroprotektion.

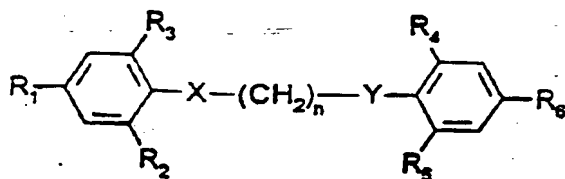
Die ausgezeichnete Resorbierbarkeit der abgewandelten Amidinfunktionen im Magen-Darmtrakt ist offensichtlich auf die stark verminderte Basizität und erhöhter Lipophilie der Wirkstoffmoleküle zurückzuführen. Wie bereits ausgeführt, ist für einen therapeutischen Effekt eines Wirkstoffes nach oraler Gabe die Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt von Bedeutung, diese steht im engen Zusammenhang mit der Acidität bzw. Basizität des Wirkstoffes. Mit der chemischen Abwandlung der Amidinfunktion bis hin zum Amidoximester bzw. Oxadiazol wird jedoch die Basizität in einem sehr hohen Maße verringert. Der pK_s -Wert von Amidin, der bei 11 liegt, sinkt bis zum Amidoximester bzw. Oxadiazol auf Werte unter 5. Der Prozentanteil der freien Base bei pH 7,4 steigt damit vom Amidin von Null bis zum Amidoximester bzw. Oxadiazol auf 100. Im Darm, dem Hauptresorptionsort für Wirkstoffe, liegt somit das Amidoxim bzw. der Amidoximester bzw. das Oxadiazol nahezu vollständig in Form der freien Base vor. Parallel zur Abnahme der Basizität nimmt durch die vorgenommene Abwandlung der Amidinfunktion die Lipophilie der entsprechenden Wirkstoffe zu. Die erfindungsgemäß vorgeschlagenen pharmazeutischen Zubereitungen mit der abgewandelten Amidinfunktion weisen somit eine hervorragende orale Resorbierbarkeit auf und erhöhen damit deutlich die pharmakologische Wirkung des Amidins. Die vorgeschlagenen Wirkstoffe sind nicht nur im Magen und/oder Darm resorbierbar, sondern sind auch in der Lage, die Blut-/Hirnschranke zu überwinden. Es ist daher ausreichend, wenn der Wirkstoff mindestens eine wirksame Amidin-Gruppe in der vorgeschlagenen Form enthält. Die Erfindung umfaßt grundsätzlich alle Wirkstoffe, die mindestens eine Amidin-Gruppe aufweisen.

Der Wirkstoff kann demnach mehrere Amidingruppen
(z.B. zwei bei Pentamidin) enthalten, wobei dann min-
destens eine dieser Gruppen in der vorstehend be-
schriebenen Art modifiziert ist. Genauso können auch
5 Mischungen von Wirkstoffen eingesetzt werden, sofern
mindestens ein Wirkstoff eine Amidingruppe aufweist.

Bevorzugt ist der Wirkstoff ausgewählt aus: Pentami-
din, Diminazen, Isometamidium oder Thrombininhibito-
10 ren.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die pharmazeutische
Zubereitung einen Wirkstoff aufweist, der durch die
nachfolgende allg. Formel 1 wiedergegeben ist.

15

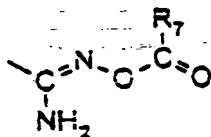


(Formel I)

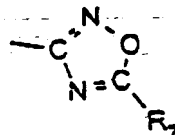
20

In der Formel I sind R_1 und R_6 gleich oder verschie-
den, jedoch mit der Maßgabe, daß R_1 und R_6 nicht
25 gleichzeitig eine Amidingruppe sind und bedeuten die
Gruppierungen:

3

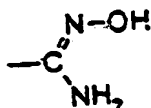
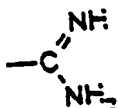


3



und/oder

5



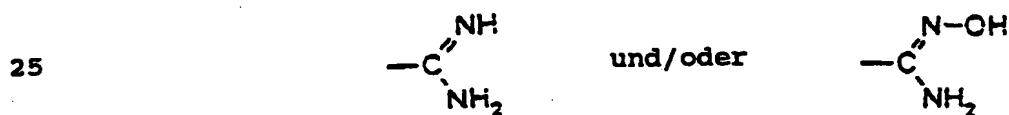
10

15 wobei R_7 Wasserstoff, ein Alkylrest und/oder ein Arylrest ist und deren Salze. Desweiteren sind in der Formel I R_2 , R_3 , R_4 und R_5 gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, eine $-\text{NO}_2$ -Gruppe, Halogene und/oder eine OR_8 -Gruppierung, wobei R_8 Wasserstoff und/oder eine Alkylgruppe sein kann. X und Y, die
20 gleich oder verschieden sein können, stehen in der Formel I für Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, während n eine ganze Zahl zwischen 0 und 8 bedeutet.

25 Überraschend konnte festgestellt werden, daß die zuvor genannte und den in Formel I wiedergegebenen Wirkstoff enthaltende erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung ausgezeichnete prophylaktische und therapeutische Eigenschaften besitzt, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung zur Prophylaxe und/oder The-
30 rapie von Pneumocystis carinii Pneumonie eingesetzt wird. Insbesondere zeigte sich, daß der in Formel I wiedergegebene Wirkstoff nicht die eingangs in Verbindung mit dem bekannten Pentamidin-Isethionat beschriebenen Nachteile aufweist, so zum Beispiel auch

dann keine Gewebenekrosen und Hypotensionen hervor-
 ruft, wenn die erfindungsgemäße pharmazeutische Zube-
 reitung, die den in Formel I wiedergegebenen Wirk-
 stoff aufweist, anders als durch Vernebelung appli-
 5 ziert wird. Eine derartige orale Applikation weist
 darüber hinaus noch den Vorteil auf, daß der in der
 erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung ent-
 haltene Wirkstoff besonders einfach und reproduzier-
 bar dosiert werden kann, so daß dementsprechend auch
 10 die Prophylaxe und/oder Therapie bei Verwendung der
 erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung erheb-
 lich verbessert ist. Eine vergleichbare Wirkung be-
 sitzen auch Salze des Wirkstoffes gemäß Formel I.

15 Eine weitere besonders vorteilhafte Ausführung der
 erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung sieht
 vor, daß die erfindungsgemäße Zubereitung einen Wirk-
 stoff aufweist, wie dieser vorstehend durch die all-
 gemeine Formel I wiedergegeben ist, wobei bei dieser
 20 Ausführungsform nicht gleichzeitig R_1 und R_6 gleich
 oder verschieden sind und die Gruppierungen



bedeuten, wenn $n = 5$ ist und
 30 R_2 und R_5 Wasserstoff und wenn X und Y gleich sind
 und Sauerstoff bedeuten.

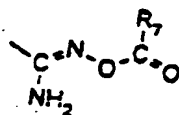
Eine derartige Ausführungsform der erfindungsgemäßen
 Zubereitung zeichnet sich insbesondere dadurch aus,
 35 daß sie im Vergleich zum Pentamidin-Diisethionat eine

größere Lipophilie und eine geringere Basizität besitzt, und somit oral resorbierbar und ZNS-gängig ist, was die Möglichkeit der Therapie und/oder Prophylaxe wesentlich verbessert.

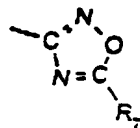
5

Eine weitere, ebenfalls vorteilhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung weist einen Wirkstoff auf, bei dem in der Formel I R_1 und R_6 gleich oder verschieden sind und die Gruppierung

10

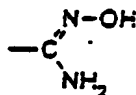


15



oder

20



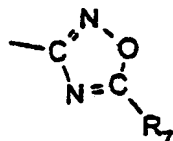
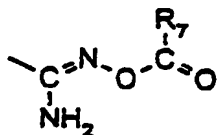
25

bedeuten, wobei R_7 Wasserstoff, ein Alkylrest und/oder ein Arylrest ist, und deren Salze.

30

Insbesondere dann, wenn der in Formel I wiedergegebene Wirkstoff, der in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung enthalten ist, einen chemischen Aufbau aufweist, bei dem R_7 in den allgemeinen Formeln

5



10

15

eine C₁-C₄-Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, oder ein C₁₂-C₁₈-Alkylrest bedeutet, ist die pharmazeutische Wirksamkeit einer derartigen Zubereitung nochmals weiter verbessert, so daß dementsprechend die Konzentration des Wirkstoffes in der pharmazeutischen Zubereitung reduziert oder die täglich zu applizierende Dosierung verringert werden kann.

20

25

Wie bereits vorstehend in Verbindung mit der erfindungsgemäßen Zubereitung dargelegt ist, können in der Formel I R₁ und R₆ gleich oder verschieden sein. Insbesondere dann, wenn R₁ und R₆ in der wiedergegebenen Formel I gleich sind, läßt sich ein derartig aufgebauter Wirkstoff besonders einfach synthetisieren, da hierbei eine aufwendige Isolierung eines derartigen Wirkstoffes im Anschluß an die Synthese entfallen kann.

30

Wie bereits eingangs ausgeführt ist, kann in der allgemeinen Formel I n eine ganze Zahl zwischen 0 und 8 bedeuten. Vorzugsweis weist jedoch die erfindungsgemäße Zubereitung einen Aufbau auf, bei dem n für eine ganze Zahl zwischen 2 und 6 steht.

5 Eine weitere, vorteilhafte Weiterbildung der erfindungsgemäßen Zubereitung, die sich durch eine sehr hohe pharmazeutische Wirksamkeit und eine einfache Synthesemöglichkeit des Wirkstoffes der allgemeinen Formel I auszeichnet, sieht vor, daß in der Formel I R_2 , R_3 , R_4 und/oder R_5 eine OCH_3 -Gruppe bedeuten.

10 Die Konzentration des Wirkstoffes in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist abhängig von dem jeweiligen Anwendungsfall sowie der täglichen Dosierung. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Zubereitung den Wirkstoff gemäß Formel I in einer Konzentration zwischen 0,01 Gew.-% und 50 Gew.-% auf, insbesondere in einer Konzentration zwischen 1 Gew.-%
15 und 20 Gew.-%.

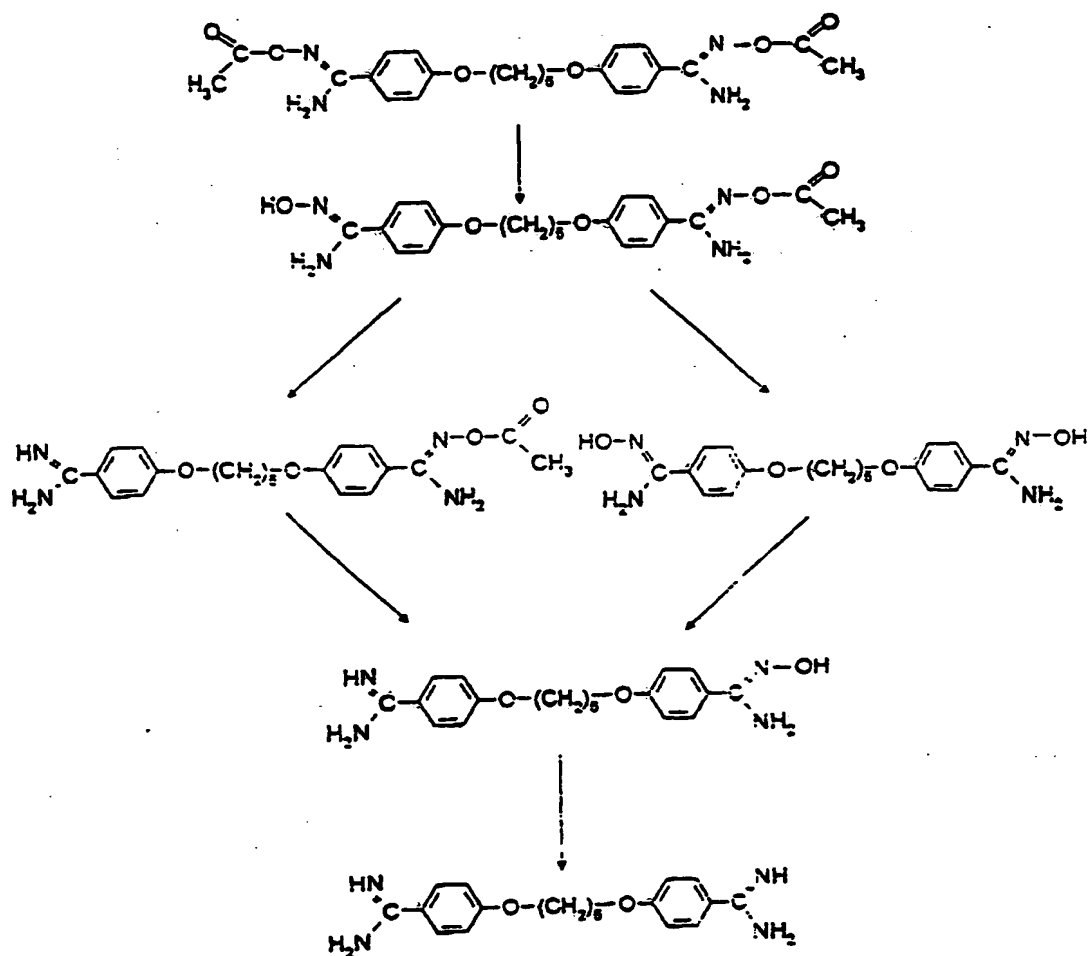
Vorstehend ist im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung stets die Rede davon gewesen, daß die erfindungsgemäße Zubereitung
20 den Wirkstoff enthält. Selbstverständlich ist es jedoch auch möglich, hier ein Gemisch von Wirkstoffen vorzusehen.

25 Bei der erfindungsgemäßen oralen Anwendung wird nun in besonderem Maße sichergestellt, daß der Wirkstoff reproduzierbar dosiert werden kann, was einen entscheidenden Einfluß auf die Therapie und Prophylaxe bei der Behandlung von Pneumocystis carinii Pneumonie besitzt. Ferner ist durch die orale Anwendung sicher-
30 gestellt, daß auch schwere Verlaufsformen mit extrapulmonarer Manifestation, die sich nicht oder nur schwer per Aerosol behandeln lassen, einer Therapie zugeführt werden können.

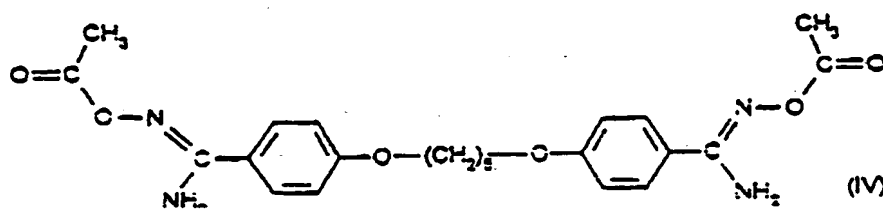
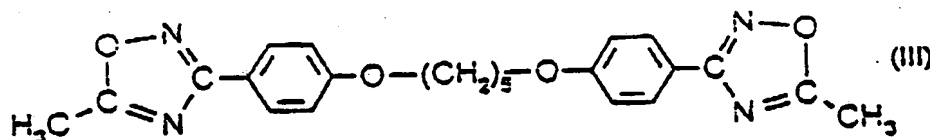
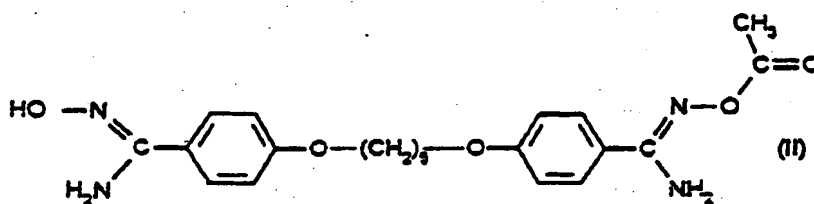
Überraschend konnte desweiteren festgestellt werden, daß die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung nicht nur zur Prophylaxe und/oder zur Therapie von *Pneumocystis carinii* Pneumonie, sondern auch zur Prophylaxe und/oder zur Therapie von tierischen oder menschlichen Trypanosomeninfektionen und/oder von Leishmaniose eingesetzt werden kann. Auch hierbei bietet sich eine orale Applikation der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung an, wobei bei dieser oralen Applikation überraschenderweise nicht die Nebenwirkungen auftreten, wie diese eingangs unter Hinweis auf das Pentamidin-Isethionat beschrieben sind.

Diese zuvor beschriebene hohe Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung wird darauf zurückgeführt, daß der in der Formel I wiedergegebene Wirkstoff aufgrund seiner geringeren Basizität und höheren Lipophilie im Vergleich zum Pentamidin-Diisethionat bei der oralen Applikation im Laufe der Magen-Darm-Passage im hohen Maße resorbiert wird. Während oder nach erfolgter Resorption findet im Körper eine Metabolisierung hin zum entsprechenden Diamidin bzw. Diamidinderivat statt, das aufgrund seiner Hydrophilie bei einer oralen Applikation nicht oder nur geringfügig im Magen-Darm-Trakt resorbiert würde, andererseits aber die erwünschte pharmazeutische Wirksamkeit besitzt.

Die zuvor kurz beschriebene und in vivo ablaufende Metabolisierung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung läßt sich schematisch durch das nachfolgend wiedergegebene Schema am Beispiel von Ausführungsvarianten der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung wiedergeben.



Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung weist einen Wirkstoff auf, wie dieser durch die nachfolgend wiedergegebenen Formel II, III oder IV charakterisiert ist.



Diese speziellen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung, die die Wirkstoffe gemäß der vorstehenden Formeln II bis IV aufweisen, können mit hervorragendem Erfolg oral bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Pneumocystis carinii Pneumonie und/oder Leishmaniose, Trypanosomeninfektionen und/oder als Cytostatika eingesetzt werden.

Grundsätzlich ist zu dem in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen Wirkstoff, z.B. der durch die allgemeinen Formeln I bis IV wiedergegeben ist, anzumerken, daß die verbesserte pharmazeutische Wirkung der beanspruchten erfindungsgemäßen Zubereitung u.a. mit darauf zurückgeführt wird, daß die erfindungsgemäße Zubereitung offensichtlich in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dies wiederum bewirkt, daß mit der erfindungsgemäßen Zubereitung, insbesondere auch mit der zuvor beschriebenen Ausführungsform, die einen Wirkstoff gemäß der Formeln II bis IV beinhaltet, auch Erreger erfolgreich bekämpft werden können, die das zentrale Nervensystem des Patienten befallen haben, was mit dem bekannten Pentamidin-Isethionat nicht möglich ist.

Somit steht durch die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung ein wirksames Mittel zur Behandlung zentralnervöser Verlaufsformen von Trypanosomeninfektionen zur Verfügung, das nicht die hohe Toxizität der bisher hier eingesetzten arsenhaltigen Therapeutika besitzt.

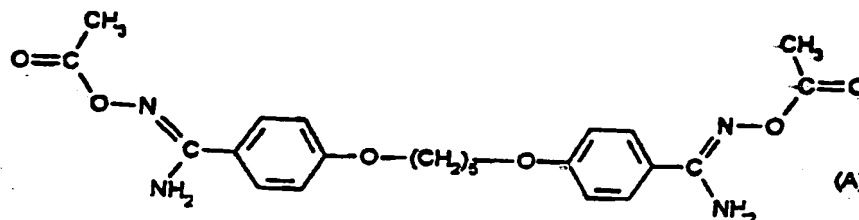
Die orale Darreichungsform kann als flüssige, halb feste oder feste Zubereitung, insbesondere als Tablette, Dragee, Pellets oder Mikrokapselform, aufgemacht sein. Hierbei werden für solche Ausführungsformen,

bei denen flüssige Zubereitungen eingesetzt werden, der Wirkstoff bzw. das Wirkstoffgemisch in einem geeigneten, nicht toxischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser, einwertige Alkohole, insbesondere Ethanole, mehrwertige Alkohole, insbesondere Glycerin und/oder Propandiol, Polyglykole, insbesondere Polyethylenglykole und/oder Miglyol, Glycerinformal, Dimethylisosorbit, natürliche und/oder synthetische Öle und/oder Ester aufgenommen.

Für die Herstellung von halbfesten oder festen Zubereitungen gelangen die üblichen Grundmassen, wie beispielsweise Bentonit, Veegum, Guarmehl und/oder Cellulosederivate, insbesondere Methylcellulose und/oder Carboxymethylcellulose, sowie Polymere aus Vinylalkohole und/oder Vinylpyrrolidone, Alginate, Pektine, Polyacrylate, feste und/oder flüssige Polyethylglykole, Paraffine, Fettalkole, Vaseline und/oder Wachse, Fettsäuren und/oder Fettsäureester zur Anwendung. Desweiteren können in festen Zubereitungen die an sich bekannten Streckmittel, wie beispielsweise kolloidale Kieselsäure, Talkum, Milchzucker, Stärkepulver, Zucker, Gelatine, Metalloxide und/oder Metallsalze enthalten sein. Als weitere Zusatzstoffe bieten sich Stabilisatoren, Emulgatoren, Dispergatoren sowie Konservierungsstoffe an.

Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäß Zubereitung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiel 1

15

20

25

1 g 4,4'-Pentamethylenedioxydibenzamidoxim wurden langsam mit ca. 10 ml frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt und eine Stunde lang bei Raumtemperatur rühren gelassen. Zum Ende der Reaktion wurde das überschüssige Acetanhydrid mit Wasser hydrolysiert. Der entstandene Niederschlag wurde abgefrittet und mit 5 ml 3n Ammoniaklösung gewaschen. Der so behandelte Niederschlag wurde so lange mit demineralisiertem Wasser gewaschen, bis keine Ammoniakgeruch mehr wahrnehmbar war. Abschließend wurde der Niederschlag 1 Stunde lang bei 100° C im Trockenschrank getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert.

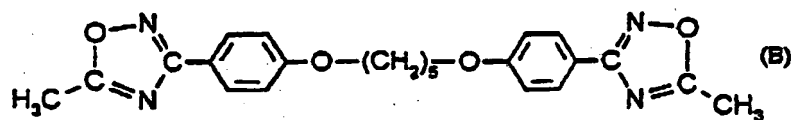
30

Ausbeute:	590 mg (48% der theoret. Ausbeute), feine farblose Nadeln
Schmp.:	152° C
IR-Daten KBr-:	3500 (NH), 1752 (COOR), 1620
Preßling) in cm ⁻¹	(C=N)

5	¹ H-NMR-Daten: 400 MHz-Spektrum ([D ₆]-DMSO) in ppm	1,61 1 (quint, 2H, -CH ₂ -); 1,81 (quint, 4H, 2-CH ₂ -); 2,15 (s, 6H, 2 -CO-CH ₃), 4,05 (t, 4H, 2 CH ₂ - O); 6,7 (s, 4H, 2 HN ₂); 7,34 (mc, AA' BB', 8 H, Aromaten-H)
10	¹³ C-NMR-Daten: 400 MHz-Spektrum ([D ₆]-DMSO) in ppm	21,47 (-CO-CH ₃); 23,77 (-CH ₂ -); 29,94 (-CH ₂ -); 69,13 (-O-CH ₂ -); 115,71 (c-3 c-3'); 125,18 (-C=N-); 129,72 (c-2, c-2'); 157,69 (C-4); 161,95 (C-1); 170,15 (-O-CO-CH ₃)
	C ₂₃ H ₂₈ O ₆ N ₄ (456,45)	Ber. C 60,52% H 6,18% N 12,27% Gef. C 60,58% H 6,15% N 12,65%

Ausführungsbeispiel 2

20



25

1 g 4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim wurden mit 10 ml frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt und 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und der Hydrolyse des überschüssigen Acetanhydrids wurde ein schwach gelb gefärbtes Rohprodukt erhalten, das säulenchromatographisch (Kieselgel 60 - CHCl₃/MeOH (V:V, 9:1) gereinigt und anschließend aus absolutem Ethanol umkristallisiert wurde.

30

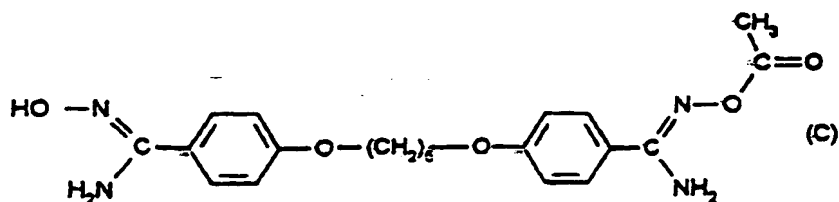
	Ausbeute:	677 mg (60% der theoret. Ausbeute), feine farblose Nadeln
	Schmp.:	137° C
5	IR-Daten (KBr-Preßling) in cm^{-1}	1620 (C=N), 1275 (C-O-C)
	^1H -NMR-Daten:	1,69 (quint, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,90 (quint, 4H, $-\text{CH}_2-$); 2,63 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 4,06 (t, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 7,48 (mc, AA' BB', 8 Aromaten H)
10	400 MHz-Spektrum (CDCl_3) in ppm	12,31 ($-\text{CH}_3$); 22,65 ($-\text{CH}_2$); 28,37 ($-\text{CH}_2$); 67,78 ($-\text{OCH}_2-$); 114,69 (C-3, C-3'); 119,11 ($-\text{C}=\text{N}-$); 128,88 (C-2, C-2'); 161,30 (C-4); 168,4 (C-1); 176,18' ($\text{CH}_3-\text{C}^{\text{NO}}$)
15	^{13}C -NMR-Daten:	
	400 MHz-Spektrum (CDCl_3) in ppm	
	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_4$	Ber. C 65,70% H 5,75% N 13,32% Gef. C 65,91% H 5,72% N 13,71%

20

25

Ausführungsbeispiel 3

30



1 g Diacetyl-4,4'-Pentamethylenedioxyddibenzamidoxim
 wurden in 100 ml eines Lösungsmittelgemisches, beste-
 hend aus Chloroform-Methanol im Volumenverhältnis
 5 9:1, gelöst und mit 5 g Schweinepankreas-Lipase (PPL)
 (Fa. Sigma Typ crude) versetzt und bei Raumtemperatur
 rühren gelassen. Die Reaktion wurde dünnschichtchro-
 matographisch (Kieselgel -CHCl₃/MeOH (9:1)) verfolgt
 und abgebrochen, sobald sich Pentamethylenedioxydiben-
 10 zamidoxim gebildet hatte. Hiernach wurde die Lipase
 abfiltriert und das klare Filtrat mit Oxalsäure ge-
 sättigt und mit dem dreifachen Volumen Ether versetzt.
 Der Ansatz wurde über Nacht im Kühlschrank stehen
 gelassen. Das ausgefallene Produkt wurde in Chloro-
 15 form/Methanol (V:V 9:1) gelöst und säulenchromatogra-
 phisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol (V:V - 9:1)
 gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (4,4% der theoret. Ausbeute)
 20 Schmp.: 110° C
 IR-Daten(KBr-: 3510 (NH), 3375 (NH), 3200 (OH), 1750
 Preßling) (CH₃-COOR), 1670 (C=N-OH), 1620
 in cm⁻¹ (C=N-O-COCH₃)
¹H-NMR-Daten: 1,60 (quint, 2H; CH₂), 1,82
 25 ([D₆]-DMSO) in ppm (quint, 4 H, CH₂), 2,15 (s,
 3 H, -COCH₃); 4,06 (t, 4 H,
 -O-CH₂-); 6,65 (s, 2 H, NH₂);
 6,71 (s, 2 H, NH₂); 7,32
 (mc, AA'BB', 4 H, Aromaten H),
 30 7,34 (mc, AA'BB', 4 H, Aromaten
 H); 10-12 (bs, 1 H, OH)
¹³C-NMR-Daten: 19,90 (CH₃-); 22,18 (-CH₂-);
 ([D₆]-DMSO) in ppm 28,23, (-CH₂-); 67,54 (-O-CH₂-);
 67,62 (-O-CH₂-); 114,13 (C3',

C3''); 114,32 (C3, C3'), 122,31
(C=N-OH); 122,59 (C=N-OCOR);
127,86 (C2', C2''); 128,13 (C2,
C2'); 156,10 (C4); 160 (C4');
160,51 (C1); 162,57 (C1'); 168,56
(O-COCH₃)

C₂₁H₂₆O₅N₄(414,45): Ber. C 60,85% H 6,27% N 13,51
Gef. C 60,51% H 6,20% N 13,91%

10 Aufgrund der zuvor wiedergegebenen Analysedaten läßt
sich feststellen, daß die nach den Ausführungsbei-
spielen 1 bis 3 hergestellten Produkte einen chemi-
schen Aufbau aufweisen, wie dieser vorstehend durch
die Formel A, die Formel B und die Formel C wiederge-
15 geben ist.

Zum Nachweis der pharmazeutischen Wirksamkeit wurden
die vorstehend beschriebenen Produkte bezüglich ihrer
Wirkung gegenüber *Pneumocystis carinii* untersucht.

20 Hierzu wurden weibliche Sprague-Dawley Ratten mit
einem Durchschnittsgewicht von 200 bis 220 g 8 Wochen
lang mediziertes Trinkwasser, das 1,5 mg Dexamethason
und 10 mg Ofloxazin pro Liter enthielt, verabreicht.
25 Am Ende dieser Prämedikation wurde bei einem Teil der
Tiere eine Bronchiallavage unter Nembutalnarkose vor-
genommen, um festzustellen, ob eine Infektion mit
Pneumocystis carinii vorlag. Hierzu wurden das Lava-
gematerial bei 3.000 U/min. zentrifugiert. 10 µl des
30 resuspendierten Pelletes wurden auf einen Objektträger
aufgetropft und an der Luft trocknen gelassen. Die so
vorbereiteten Präparate wurden einer Giemsa-Schnell-
färbung unterworfen und mikroskopisch untersucht. Als
eine Infektion mit *Pneumocystis carinii* festgestellt

wurde, konnte mit der Wirkstofftestung begonnen werden.

Die Tiere wurden 10 Tage lang mit den zu testenden Wirkstoffen behandelt. Am Ende dieser Testzeit wurde bei den Tieren eine Bronchiallavage unter Nembutal-narkose vorgenommen. Diese Lavageflüssigkeit wurde mit Hilfe des Pneumocystis-Direktnachweis-Tests der Firma Progen (Progen Biotechnik GmbH, Heidelberg) aufgearbeitet. Bei diesem Test reagieren fluoreszenzmarkierte monoklonale Antikörper mit *Pneumocystis carinii* in verschiedenen Entwicklungsstadien und lassen sich so im Fluoreszenzmikroskop sichtbar machen. Entsprechend einer Bewertungsskala, die in sechs Abstufungen von 0 bis 100 reicht, wurde mikroskopisch der Grad der Infektion der jeweiligen Lavageflüssigkeit bestimmt.

20 In der Tabelle 1 ist das Ergebnis der Verbindung 1
(Ausführungsbeispiel 1, Formel A) im Vergleich zu dem
bekannten Pentamidin-Isethionat dargestellt.

Tabelle 1

25 Auswertung der Testung auf Wirksamkeit gegen Pneumo-
cyctis carinii

	Nr. d.getest.	Tier-	mikroskop. Auswertung
	Subst.	anzahl	
30	1	9	++, ++, +, +, +-, +-, +-, +-, (+)
	2	11	-, (+), ++, +, ++, +, (+), +-, +, ++, +-
	3	10	+, ++, +-, +-, +, +-, ++, +++, +++, ++

4 11 ++, +++, ++, ++, +++, ++, +++,
 +++, +++, +++)

5 11 ++, +++, ++, ++, +, ++, +, +, ++,
 +, +)

5 6 19 ++, ++, +++, ++, ++, ++, +-, +,
 ++, ++, ++, +, ++, ++, ++, +++,
 +++, +, +++)

7 10 -, (+), -, -, -, -, (+), -, -, -)

10 1 = Diacetyl-4,4'-Pentamethyldioxidbenzamidoxim;
 20 mg/kg - oral (vorgelöst in 5%igem DMSO und mit
 0,04- iger Tylose aufgefüllt; Formel A, Ausführungs-
 beispiel 1).

15 2=Pentamidin-Isethionat in Aqua dest.; 20 mg/kg - i.m.
 3= dto. ; 40 mg/kg - i.m.
 4= dto. ; 20 mg/kg - oral
 5= dto. ; 40 mg/kg - oral
 6=unbehandelte Tiere, immunsupprimiert durch
 20 Dexamethason-Prämedikation
 7=unbehandelte Tiere, nicht immunsupprimiert

Bewertungsschema:

25 +++ = 100 Infektion
 ++ = 75
 + = 50
 +- = 25
 (+) = 10
 - = 0

30

Nr. d. gest. Subst.	Tier Anzahl	Mittel- wert	Standard- abw.	Reduktion (in %)
1	9	40	24	44,6
2	11	45	25	37,7
35 3	10	60	29	16,9

26

4	11	82	30	----
5	11	66	17	8,7
6	19	72	19	----
7	10	2	4	----

5

Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, zeigt die Verbindung 1 eine wesentlich größere Wirksamkeit gegenüber *Pneumocystis carinii* als das bekannte Pentamidin-Isethionat. Besonders bemerkenswert ist, daß die Verbindung 1 bei einer oralen Applikation eine hohe Wirksamkeit besaß, während das bekannte Pentamidin-Isethionat nur bei einer parenteralen Applikation überhaupt einen therapeutischen Effekt zeigte.

15

Um die Wirksamkeit der vorstehend wiedergegebenen Verbindung 1 (Ausführungsbeispiel 1, Formel A) gegenüber Trypanosomeninfektionen zu belegen, wurde der nachfolgend wiedergegebene Test durchgeführt. Hierbei wurde die Wirksamkeit gegen die tierpathogenen Erreger *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma congolense* und *Trypanosoma evansi* sowie gegen den Erreger der menschlichen Schlafkrankheit, *Trypanosoma Rhodesiense*, untersucht.

20

25

30

35

Getestet wurde in einem Mäusemodell, wobei das bekannte Pentamidin-Isethionat als Vergleichssubstanz diente. Den mit dem jeweiligen Trypanomenstammen infizierten Tiere wurde die zu testende Substanz subcutan appliziert. Zur Kontrolle blieb die gleiche Anzahl infizierter Tiere unbehandelt. Nach einer Beobachtung von 3 Wochen wurde die Anzahl der geheilten Tiere, die Dosis curativa (D.C.), die Rezidivdosis (R.D.) und die Hemmdosis (H.D.) bestimmt. In den Tabellen 2 bis 6 sind exemplarisch die Ergebnisse dieser Tests wiedergegeben, wobei weitere detaillierte

Angaben zu den eingesetzten Testmethoden ebenfalls in diesen Tabellen zu finden sind.

Tabelle 2

5 Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethyldioxydibenzamidoxim (1) gegen Trypanosoma brucei (Stamm 8/18) in der NMRI-Maus

10 Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
KGW 17-18 g

Inokulation: 1×10^5 Trypanosoman aus N_2 -Stabilisat
pro Maus intraperitoneal

Behandlung: 2 x subcutan (1 h vor 1 h nach der Infektion)

15 Versuchsdauer: 21 Tage

	Präparat (Löslich- keit)	Dosis mg/kg Base	Überlebenszeiten Tage nach Infek- tion					Anzahl der Tiere geheilt/gesamt	Effekt
20	1	30	21	21	21	21	21	5/5	DC
	(DMSO-MEIS-	10	21	21	21	21	21	5/5	DC
	keimöl)	3	21	21	21	21	21	5/5	DC
		1	10	12	20	21	21	2/5	RD
25	Pentamidin-17	(10)	21	21	21	21	21	5/5	DC
	Isethionat 5,2	(3)	21	21	21	21	21	5/5	DC
	(A.dest.)	1.7 (1)	21	21	21	21	21	5/5	DC
	Infizierte	0	5	5	5	5	5	0/5	--
30	unbehandelte								
	Kontrollen (IK)								
	DC = Dosis curativa								
	RD = Rezidivdosis								

Tabelle 3

Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxydibenzamido-
xim (1) gegen Trypanosoma vivax (Stamm Zaria Y58) in
der NMRI-Maus

- 5 Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
KGW 18 - 20 g
Inokulation: 1×10^4 Trypanosoma aus N₂-Stabilisat pro
Maus intraperitoneal
Behandlung: 1 x sucutan (2 Tage nach der Infektion)
10 Versuchsdauer: 25 Tage

	Präparat (Löslich- keit	Dosis mg/kg (Base)	Überlebenszeiten Tage nach Infek- tion					Anzahl der Tier geheilt/gesamt	Effekt
15	1	30	21	21	21	21	21	0/5	DC
	(DMSO-Meis- keimöl)	10	15	17	17	21	21	0/5	HD
		3	10	10	14	21	21	0/5	wirkungslos
	Pentamidin-52	(30)	21	21	21	21	21	5/5	DC
	Isethionat	17 (10)	21	21	21	21	21	5/5	DC
20	(A.dest.)	5,2 (3)	20	21	21	21	21	3/5	RD
		1,7 (1)	15	21	21	21	21	0/5	HD
	Infizierte	0	9	13	15	21	21	0/5	--
	unbehandelte								

Kontrollen (IK)

- 25 DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdo-
sis

Tabelle 4

- 30 Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxydibenzamido-
xim (1) gegen Trypanosoma evansi (Stamm Bogor) in der
NMRI-Maus

Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
KGW 18 - 20 g

Inokulation: 1×10^4 Trypanosomen aus N_2 -Stabilisat
pro Maus intraperitoneal

Behandlung: 1 x subcutan (2 Tage nach der Infektion)

versuchsdauer: 21 Tage

5

Präparat (Löslich- keit	Dosis mg/kg (Base)	Überlebenszeiten Tage nach Infek- tion					Anzahl der Tiere geheilt/gesamt	Effekt
1	30	3	3	3	3	4	0/5	HD
10 (DMSO-Meis- keimöl	10	3	4	4	4	4	0/5	HD
	3	3	3	3	4	5	0/5	HD
Pentamidin-52	(30)	6	8	8	9	21	1/5	RD
Isethionat 17	(10)	5	5	5	5	5	0/5	HD
15 (A.dest.)								
Infizierte	0	2	2	2	3	4	0/5	--
unbehandelte								
Kontrollen								
20 (IK)								
DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis								

Tabelle 5

Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethyldioxydibenzamido-
xim (1) gegen Trypanosoma rhodesiense '3176' (berenil-
resistent) in der NMRI-Maus

Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
KGW 17 - 20 g

30 Inokulation: 1×10^3 Trypanosomen aus N_2 -Stabilisat
pro Maus intraperitoneal

Behandlung: 1 x subcutan (1 Tag nach der Infektion)
versuchsdauer: 21 Tage

35 Präparat Dosis Überlebenszeiten Anzahl der Effekt

	(Löslich- keit)	mg/kg (Base)	Tage nach Infek- tion					Tiere geheilt/gesamt	
5	1	30	21	21	21	21	21	5/5	DC
	(DMSO-Meis-	10	18	18	20	21	21	1/5	RD
	keimöl	3	5	14	14	14	21	1/5	RD
		1	7	7	7	7	8	0/5	HD
	Pentamidin-52	(30)	21	21	21	21	21	5/5	DC
10	Isethionat	17 (10)	21	21	21	21	21	5/5	DC
	(A.dest.)	5,2 (3)	20	21	21	21	21	4/5	RD
		1,7 (1)	10	16	21	21	21	3/5	RD
	Infizierte	0	3	3	3	4	4	0/5	--
	unbehandelte								
15	Kontrollen								
	(IK)								
DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis									

Tabelle 6

- 20 Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethyldioxydibenzamido-
xim (1) gegen Trypanosoma congolense (Liverpool) in der
NMRI-Maus
Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
KGW 18 - 20 g
- 25 Inokulation: 1×10^4 Trypanosomen aus N₂-Stabilisat
pro Maus intraperitoneal
Behandlung: 1 x subcutan (3 Tage nach der Infektion)
versuchsdauer: 21 Tage

	Präparat (Löslich- keit)	Dosis mg/kg (Base)	Überlebenszeiten Tage nach Infek- tion					Anzahl der Tiere geheilt/gesamt	Effekt
30	1	30	9	9	9	10	21	0/5	wirkungslos
	(DMSO-Meis-	10	21	21	21	21	21	0/5	wirkungslos
	keimöl)	3	9	21	21	21	21	0/5	wirkungslos

	1	21	21	21	21	21	0/5	wirkungslos
Pentamidin-52	(30)	21	21	21	21	21	4/5	RD
Isethopnat 17	(10)	12	21	21	21	21	0/5	RD
(A.dest.) 5.2	(3)	10	10	13	21	21	0/5	wirkungslos
5 Infizierte	0	13	21	21	21	21	0/5	--
unbehandelte								
Kontrollen								
(IK)								
10 DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis								

Wie den Tabellen 2 und 6 zu entnehmen ist, zeigt die Verbindung 1 eine gute Wirksamkeit gegenüber dem Erreger *Trypanosoma brucei*, der als tierpathogener Erreger aufgrund seiner Verwandtschaft zu den menschenpathogenen Trypanosomen als Modell zum Studium der menschlichen Schlafkrankheit dient. Ebenfalls wirksam ist die Verbindung 1 bei Infektion mit dem menschenpathogenen Erreger *Trypanosoma rhodesiense*.

Im Vergleich zum bekannten Pentamidin-Isethionat wurde allerdings eine geringfügige schwächere Wirksamkeit der Verbindung 1 gegenüber *Trypanosoma brucei* und *Trypanosoma rhodesiense* festgestellt. Nur sehr schwach wirksamer war die Verbindung 1 gegenüber *Trypanosoma vivax* und *Trypanosoma evansi*. Bei Infektionen mit *Trypanosoma congolense* war die Verbindung 1 wirkungslos.

Die Ergebnisse der Testungen zeigen, daß das durch die neuartige pharmazeutische Formulierung gezeigte Wirkungsspektrum identisch ist mit dem von Pentamidin-Diisethionat. Sie zeigt sich bei einigen Trypanosomenspecies etwas schwächer wirksam. Trotzdem stellte die neuartige Zubereitung eine deutliche Ver-

besserung bestehender Therapiemöglichkeiten dar, da anders als beim Pentamidin-Diisethionat, dieses Medikament nicht parenteral appliziert werden muß. Wegen des Wegfalls der durch die Applikationsform bedingten Nebenwirkungen, besitzt die neuartige pharmazeutische Zubereitung den Vorteil, daß erstmals auch in Gebieten mit schlechter medizinischer Versorgung flächendeckend, Therapie und Prophylaxe gegen Trypanosomeninfektionen betrieben werden kann. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Patienten zu behandeln, die eine zentralnervöse Manifestation einer Trypanosomeninfektion zeigen, ohne die gravierenden, teilweise tödlich verlaufenden, Nebenwirkungen der bisher hier eingesetzten arsenhaltigen Therapeutika in Kauf zu nehmen.

Zum Nachweis der pharmazeutischen Wirksamkeit gegenüber Leishmanien wurde der nachfolgend wiedergegebene Test durchgeführt.

Der Test wurde an Goldhamstern vorgenommen, die mit Leishmania donovani infiziert wurden. Die jeweils zu testenden Substanzen wurden in unterschiedlichen Dosierungen subcutan appliziert und deren Wirksamkeit der Wirksamkeit des bekannten Pentamidin-Isethionats gegenüber gestellt. Als Kontrollgruppen dienten infizierte, nicht behandelte Tiere.

Nach 8 Tagen wurde die Anzahl der Leishmanien pro Leberzellkern und Lebergewicht nach dem Modell nach Stauber et al J. Protozool. 5, 269 - 273 (1958) bestimmt.

In der Tabelle 7 sind nähere Einzelheiten des Testes am Beispiel der Verbindung 1 (Formel A, Ausführungsbeispiel 1) wiedergegeben.

Tabelle 7

- 5 Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethyldioxydibenzamidoxim (1) gegen Leishmania donovani im Goldhamster (Stauber Modell)

10 Versuchstier: Syrischer Goldhamster (Ivanovas, Kiss legg, Allgäu) KGW 70 - 80 g

Inokulation: 1×10^7 Leishmanien (Tier intravenös (obere Brachialvene))

Behandlung: 5 x subcutan (3 h, 1, 2, 3 und 4 Tage nach der Infektion)

15 Versuchsdauer: 8 Tage (Tötung und Sektion der Tiere)

Präparat Dosis Anzahl Anzahl Leishmanien/Zellkern x (Löslich- mg/kg Tiere Lebergewicht (mg)

	keit	(Base)	Einzelwerte pro Tier						(s)
20	1	25	5	0	0	0	196	412	122 (183)
	(DMSO-8	12,5	5	0	0	0	276	335	122 (168)
	Tween 80								
	A.dest.)								

25	Pentamidin-	43 (25)	5	0	0	0	0	0	0
	Isethionat	21,5(12,5)	5	0	0	0	0	0	0

A.dest.)

Infizierte 0 5 1217 1697 2214 2303 2884 2063 (633)
unbehandelte

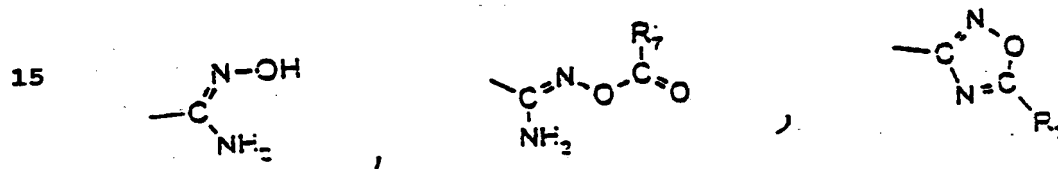
30 Kontrollen
(IK)

DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis
Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, zeigt die Verbindung 1 (Ausführungsbeispiel 1, Formel A) eine deutliche Wirksamkeit gegen Leishmania d novani.

35

Patentansprüche

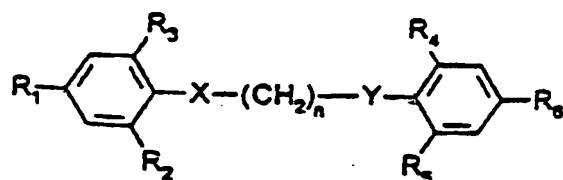
- 5 1. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Applikation
 enthaltend mindestens einen Wirkstoff der mindestens
 eine wirksame Amidin-Gruppe aufweist und übliche Trä-
 ger und Hilfsstoffe,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
 10 daß die Amidin-Gruppe in Form einer Verbindung vor-
 liegt, die ausgewählt ist aus der Gruppe



- 20 worin R_7 Wasserstoff, ein Alkylrest und/oder ein
 Arylrest ist.

- 25 2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
 daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Pen-
 tamidin, Diminazen, Isometamidium und Thrombininhibi-
 toren

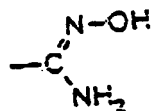
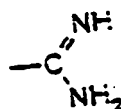
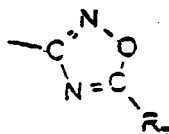
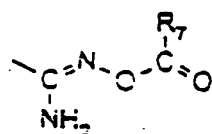
- 30 3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder
 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
 daß die Zubereitung einen Pentamidin-Wirkstoff der
 allgemeinen Formel I enthält,



(Formel I)

wobei in der Formel I

R_1 und R_6 gleich oder verschieden sind und aus folgender Gruppe ausgewählt sind:



R_7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt;

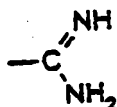
R_2 , R_3 , R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $-\text{NO}_2$, Halogen und/oder eine OR_8 -Gruppierung;

R_8 Wasserstoff und/oder eine Alkylgruppe;

X und Y gleich oder verschieden sind und Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel; und

5 n eine ganze Zahl zwischen 0 und 8 bedeuten,

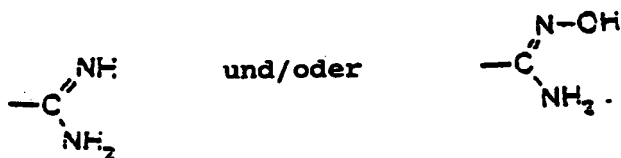
und oder deren Salze mit der Maßgabe, daß nicht gleichzeitig R_1 und R_6 gleich sind und die Gruppierung



bedeuten.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I nicht gleichzeitig R_1 und R_6 gleich oder verschieden sind und die Gruppierungen

25



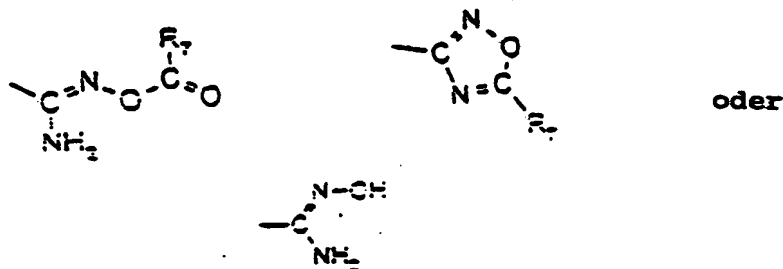
30

bedeuten, wenn $n = 5$ ist, R_2 bis R_5 Wasserstoff und wenn X und Y gleich sind und Sauerstoff bedeuten.

5. Pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen 3 oder 4,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß in der Formel I

R₁ und R₆ gleich oder verschieden sind und die Grup-
pierung



bedeuten, wobei

R₇ Wasserstoff, ein Alkylrest und/oder ein Arylrest
ist,

und/oder deren Salze.

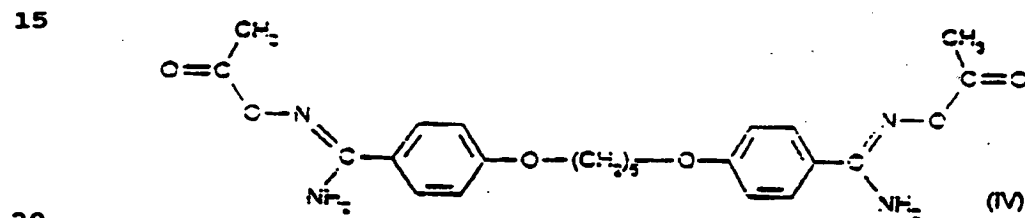
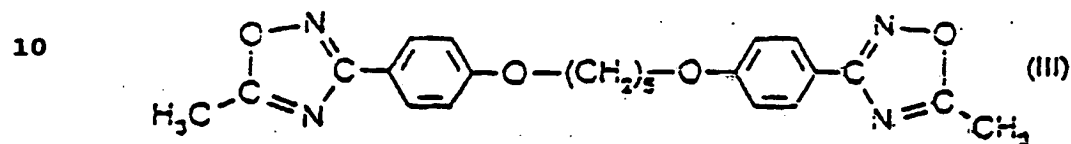
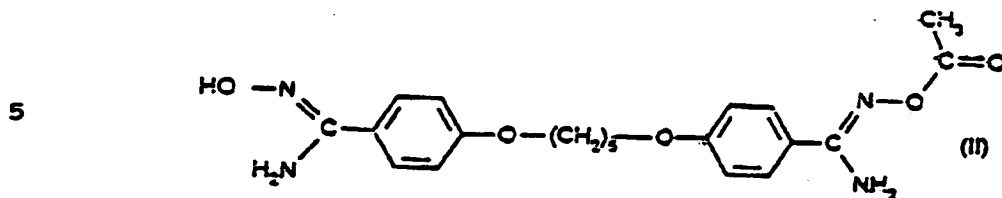
6. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens ei-
nem der Ansprüche 1 bis 5,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß R₇ ein C₁₂-C₁₈-Alkylrest ist.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens ei-
nem der Ansprüche 1 bis 5
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß R₇ eine C₁-C₄-Alkylgruppe, insbesondere eine CH₃-
Gruppe ist.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens ei-
nem der Ansprüche 3 bis 7,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

daß in der Formel I R_1 und R_6 gleich sind.

9. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 3 bis 8,
5 dadurch gekennzeichnet,
daß in der allgemeinen Formel I n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6 bedeutet.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 3 bis 9,
10 dadurch gekennzeichnet,
daß R_2 , R_3 , R_4 und/oder R_5 eine OCH_3 -Gruppe bedeuten.
11. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10,
15 dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung den Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 0,01 Gew.% und 50 Gew.% aufweist.
12. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11,
20 dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung ein Gemisch von Wirkstoffen enthält.
13. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12,
25 dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung ein Gemisch von Wirkstoffen der allgemeinen Formel I enthält.
14. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 13,
30 dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung mindestens einen Wirkstoff der nachfolgend wiedergegebenen Formeln II bis IV
35



25

oder ein Salz dieser Wirkstoffe enthält.

30

15. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prophylaxe und/oder zur Therapie von *Pneumocystis carinii* Pneumonie, insbesondere auch bei schweren Verlaufsformen mit extrapulmonarer Manifestation.

35

16. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prophylaxe

und/oder zur Therapie von tierischen oder menschlichen Trypanosomeninfektionen, insbesondere auch bei Verlaufsformen mit zentralnervöser Manifestation.

- 5 17. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prophylaxe und/der zur Therapie von Leishmaniosen.